

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL

pentru perioada 2020-2023

privind implementarea proiectului din cadrul

Programului de Stat (2020-2023)

”Reacțiile de adaptare nespecifice generale ale organismului la bolnavii cu coinfecție TB/HIV”

cifrul proiectului: 20.80009.8007.31

Prioritatea Strategică I. Sănătate

Directorul organizației

Doina RUSU _____

Consiliul științific

Elena TUDOR _____

Conducătorul proiectului

Valeriu DJUGOSTRAN _____

L.Ș.

Chișinău 2024

CUPRINS:

| | |
|--|----|
| 1. Scopul, obiectivele și rezultatele planificate și realizate pe parcursul anilor 2020-2023 | 3 |
| 2. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute | 7 |
| 3. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2020-2023 | 8 |
| 4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba română | 12 |
| 5. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba engleză | 13 |
| 6. Lista publicațiilor științifice pentru perioada 2020-2023 | 14 |
| 7. Volumul total al finanțării proiectului pentru perioada 2020-2023 | 16 |
| 8. Componenta echipei pe parcursul anilor 2020-2023 | 17 |
| 9. Raportarea indicatorilor | 18 |

1. Scopul proiectului

Studierea reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate ale organismului în co-infecția TB/HIV.

2. Obiectivele proiectului 2020–2023

1. Analiza comparativă a reacțiilor de adaptare nespecifice generale (RANG) și a nivelelor de reactivitate ale organismului (NR) la bolnavii cu co-infecție TB/HIV.
2. Evaluarea particularităților sistemului cardiovascular și vizual la bolnavii cu tuberculoză și co-infecție TB/HIV
3. Studiarea parcularităților reactivității imunologice la bolnavii cu tuberculoză și coinfecție TB/HIV
4. Aprecierea eficienței corecțiilor reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate ale organismului prin administrarea tratamentului neinvaziv cu adaptogeni și a schemelor chimioterapice individualizate la bolnavii coinfecție TB/HIV.

3. Rezultate planificate

Obținerea datelor cu privire la caracterul reacțiile de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate ale organismului la bolnavii cu tuberculoză asociată cu infecție HIV. Se va evidenția particularitățile sistemului cardiovascular și vizual la bolnavii cu tuberculoză și infecție HIV. Se va cunoaște parcularitățile reactivității imunologice la bolnavii cu tuberculoză și coinfecție TB/HIV. Se va obține date cu privire la eficacitatea corecțiilor reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate ale organismului prin administrarea tratamentului neinvaziv cu adaptogeni și a schemelor chimioterapice (tratament antituberculos și antiretroviral (ARV)) la bolnavii cu co-infecție TB/HIV.

4. Rezultatele obținute

Pentru o analiză comparativă a reacțiilor de adaptare nespecifice generale (RANG) și a nivelelor de reactivitate (NR) ale organismului la bolnavii cu tuberculoză și co-infecție TB/HIV s-au examinat 191 bolnavi cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecție HIV, care a constituit lotul de bază și 52 de pacienți cu TB pulmonară lotul de control. Reacțiile de adaptare nespecifice generale și a nivelele de reactivitate s-a studiat cu ajutorul "Bazei de date "Pacient".

Din 191 cazuri de tuberculoză pulmonară asociată cu infecția HIV s-a determinat, la momentul spitalizării la 103 (53,9%) de cazuri au fost diagnosticate reacții de adaptare nespecifice generale patologice "stres" și "hiperactivare", pe când reacții de adaptare favorabile ("antrenament", "activare calmă" și "înaltă") - la 88 (46,1%). Nivele de reactivitate: NR – „Foarte scăzut” la 57 pacienți (29,84 %), „scăzut” la 102 pacienți (53,41%), „mediu” la 25 pacienți (13,09%), „Înalt” la 7 pacienți (3,66%). Astfel, nivele de reactivitate ale organismului au fost joase („foarte scăzute” și „scăzute”) - 159 (83,0%) cazuri, și nivele „medii” și „înalte” în 32 (17%) cazuri.

În rezultatul studierii reacțiilor de adaptare nespecifice generale la bolnavii de tuberculoză pulmonară fără infecție HIV, în număr de 52, s-a constatat reacții de adaptare nespecifice generale patologice ("stres" și "hiperactivare") în 19 (36,5%) bolnavi, și reacții de adaptare favorabile ("antrenament", "activare calmă" și "înaltă") - la 33 (63,5%). Nivelele de reactivitate au fost următoarele: „Foarte scăzut” la 16 pacienți (30,77%), „scăzut” - 29 bolnavi (55,7%), „mediu - 4 pacienți (7,69%) și „Înalt” - la 3 pacienți (5,77%). În urma cercetării nivelelor de reactivitate ale organismului a fost constatat nivele joase („foarte scăzute” și „scăzute”) în 45 (86,5%) cazuri,

nivele „medii” și „înalte” în 7 (13,5%) cazuri.

Așa dar, în structura reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelurilor de reactivitate ale organismului la bolnavii cu co-infecție TB/HIV a predominat reacțiile de adaptare patologice („stres” și „hiperactivare”). Nivele de reactivitate nefavorabile („foarte scăzut” și „scăzut”) s-au remarcat în cazurile cu tuberculoză pulmonară fără infecție HIV și co-infecție TB/HIV.

S-a studiat particularitățile sistemului cardiovascular la 145 bolnavii cu co-infecție TB/HIV prin cercetarea aspectelor electrocardiografiei standard și ecocardiografiei cu Doppler pentru estimarea riscului de aritmii ventriculare fatale și cercetarea intervalului QT după metoda lui Fridericia. Datele obținute a relevat prevalența pacienților cu afecțiuni severe (65-70%) a sistemului cardiovascular la bolnavii cu co-infecție TB/HIV în comparație cu lotul de control (50 bolnavi cu tuberculoză pulmonară fără infecție HIV). Rezultatele Ecocardiografiei cu Doppler a relevat, că cele mai crescute valorile ale presiunii medii în artera pulmonară (PMAP) s-au depistat la pacienții cu coinfectie TB/HIV ($34,2 \pm 4,25$ mmHg, $p < 0,05$) vs. $26,8 \pm 7,34$ mmHg la pacienții cu tuberculoză pulmonară fără infecție HIV, $p < 0,05$. Diametrul telediastolic a ventriculului drept (VD) a fost semnificativ crescut la pacienții cu la coinfectie TB/HIV ($30,8 \pm 4,11$ mm, $p < 0,05$) în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară fără infecție HIV ($24,2 \pm 4,52$ mmHg, $p < 0,05$). Nu s-a relevat interconexiuni semnificative între co-infecția TB/HIV și hipertrofie ventriculară dreapta și stângă, fracție de ejecție a ventriculului stâng, diametrul atrial drept și stâng și alte indice ale funcției pulmonare ($p > 0,05$).

Analiza modificărilor electrocardiogramei standard (ECG) la 145 pacienți cu co-infecție TB/HIV a relevat următoarele schimbări: 1. Aspect de P-pulmonar (DII, DIII, AVF) – 9,5% pacienți; 2. Axa QRS deviată la dreapta, în medie la $+110 - 10,0$ % pacienți ; 3. Amplitudinea R/S în $V_6 < 1 - 14,0$ % pacienți; 4. Amplitudinea R/S în $V_1 > 1 - 8,4$ % pacienți ; 5. Aspect S_1Q_{III} sau $S_1S_{II}S_{III} - 4,4$ % pacienți; 6. Bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet – 15,2 % pacienți; 7. Microvoltaj al complexelor QRS – 18,6% pacienți; 8. Amplituda $R > S$ și amplituda $R > S$ în V_1 cu micșorarea R/S spre stînga de la V_1 (creșterea unde S spre stînga) – 13,0 % pacienți; 9. Semne de hipertrofie ventriculară stîngă – 15,5% pacienți; 10. Semne de hipertrofie biventriculară – 10,4% pacienți. Ca și în lotul pacienților cu TB fără infecție HIV, cele mai răspândite modificări ale ECG au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stîngă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată). Estimarea intervalului QT prezintă o importanță clinică majoră, în special prin faptul, în cazul de alungirea a intervalului poate să se asocieze cu un risc sporit de deces, inclusiv prin deces subit cardiac în rezultatul dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, inclusiv tahicardiei ventriculare polimorfe (tahicardiei ventriculare de tip „piruet”). Durata intervalului QT poate crește prin utilizarea unui șir de preparate medicamentoase. La 22 (15,2%) bolnavi (din 145 cercetați) cu coinfectie TB/HIV analiza electrocardiogramei standard a relevat tendințe spre prelungirea intervalului QT mai mult de 450 msec (în mediu $478,0 \pm 20,42$ msec cu variabilitatea între 470 și 524 msec) fără manifestări clinice.

În studiu, pentru identificarea particularităților sistemului vizual, au fost incluși 51 de bolnavi cu co-infecție TB/HIV: 40 (78,4%) bărbați și 11 (21,6%) femei. Cei mai mulți bolnavi s-au încadrat în intervalul de vîrstă: 19-45 ani (35/68,6%), 46-60 ani (15/29,4%) pacienți. Un singur bolnav a fost cu vîrsta după 61 de ani și nici o femeie nu a trecut de vîrsta de 45 ani.

Toți pacienții au fost supuși controlului oftalmologic standard, cu examinarea simțului cromatic. Majoritatea bolnavilor au avut acuitatea vizuală (AV) și simțul cromatic în valori normale 1,0 (unitatea) – 94,1%, 4 (7,8%) pacienți (1 femeie și 3 bărbați, 40-50 ani) la inițierea tratamentului specific prezentau semne de afectare parțială a nervului optic, 7 (13,7%) vedeau 1,0 cu corecție plus (hipermetropie), 3 (5,9%) cu cilindru minus în valori mici = -0,5Cyl (Astigmatism miopic). 8 (15,7%) au prezentat semne de astenopie (spasmul mușchiului ciliar) și miopizare mică a ambilor ochi, necesitând -0,5, -0,75 Sph. corecție pentru a vedea 1,0. Un singur pacient (1,9%) a dezvoltat oftalmopatie toxică la tratamentul antituberculos, cu scăderea AV de la 1,0 la AV=0,6/0,09 cu dereglări minore ale perceperii cromatice cu caracter reversibil după întreruperea preparatelor potențial oculotoxice. La un pacient din 51 a fost depistată angioretinopatie HIV. La nici un pacient nu au fost diagnosticate semne de tuberculoză oculară activă sau focare vechi corioretiniene neactive. La oftalmoscopie la toți pacienții s-au determinat semne de dereglare a microcirculației, tonusului vascular și edemarea de diferit grad a țesuturilor (limfostază). Gradul I – voalarea marginii superioare și inferioare a papilei nervului optic (p.n.o.) depistată în 11 cazuri (21,6%); gradul II – voalarea jumătății nazale în 5 (9,8%) cazuri, voalată circumscris – la 35 (68,6%) pacienți. Toți pacienții examinați aveau tonusul vascular micșorat de tip distonie vasculară hipotonică, caracterizată prin atonia venelor și arterelor de calibru mare însoțit de spasmul arterelor de calibru mic și capilarelor. Pattern-ul clinic la bolnavii cu co-infecție TB/HIV corelează cu dereglările imune și reacțiile de adaptare, intoxicația generală și reflectă scăderea nivelului de adaptare nespecifice generale spre micșorare. O exprimare a intoxicației organismului sunt și spasmele acomodative depistate la unii pacienți manifestate prin miopizarea ochiului bolnavului, semne de astenopie.

Așadar, s-a determinat predominarea semnelor de intoxicație generală cu dereglarea reacțiilor de adaptare vizibile la fundul ochiului, exprimate prin deficiențe microcirculatorii, decolorarea și edemarea papilei nervului optic și a retinei adiacente, disfuncția tonusului vascular predominant de tip hipotonic, care reflectă scăderea nivelului de adaptare.

Particularitățile reacțiilor generale nespecifice ale organismului și reactivitatea imunologică la co-infecție TB/HIV s-a studiat la 50 de pacienți: lotul de bază - 29 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția HIV, lotul de control - 21 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară fără infecție HIV și lotul de control – 100 de persoane sănătoase. Examinarea s-a efectuat până la internare în staționar. Au fost studiate limfocitele, neutrofilele și serul sanguin. Structura reacțiilor de adaptare ale organismului s-a determinat după leucoformulă (Ghinda S.S. și al., 1997). Nivelurile de subpopulații ale limfocitelor T și B s-au determinat cu ajutorul metodei FlowCytometrie (Partec PAS I). Reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina a fost utilizată pentru a caracteriza starea de activitate funcțională a limfocitelor T și cu tuberculină pentru a caracteriza sensibilizarea specifică [S.S. Ginda, 1982]. Conținutul imunoglobulinelor A, G, M s-a determinat (metoda nefelometrică) prin intermediul Immunochemistry Systems ICS Analyzer II.

Formula leucocitară la bolnavii cu coinfectie TB/HIV s-a caracterizat cu un conținut semnificativ mai scăzut de leucocite, nivel semnificativ înalt de neutrofile segmentate și un conținut semnificativ mai scăzut de eozinofile și limfocite.

Conținutul de limfocite T și B și subpopulațiile acestora la bolnavii cu tuberculoză se caracterizează printr-o scădere a conținutului de limfocite T (CD3), dar la bolnavii cu co-infecție TB/HIV, scăderea conținutului de limfocite T (CD3) a fost și mai pronunțată, aproape 2 ori.

Conținutul de limfocite T-helper (CD4) la bolnavii cu tuberculoză a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase, iar la bolnavii cu co-infecție TB/HIV, dimpotrivă, a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase, caracteristic infecției cu HIV. Conținutul de limfocite T-supresoare (CD8) la bolnavii cu TB a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase, iar la bolnavii cu co-infecție TB/HIV, a fost semnificativ mai scăzut decât la pacienții cu TB. Indicele imunoregulator CD4/CD8 la bolnavii cu TB a fost mai mare decât la persoanele sănătoase, iar la bolnavii cu co-infecție TB/HIV a fost sub 1, caracteristic pentru infecția cu HIV. Conținutul de limfocite B (CD19) la bolnavii cu TB a fost mai mic decât la persoanele sănătoase, iar la bolnavii cu co-infecție TB/HIV a fost și mai mic. Conținutul de limfocite NK (celule natural killer) a fost mai înalt la pacienții din ambele grupuri decât la cei sănătoși.

La pacienții cu tuberculoză pulmonară, activitatea funcțională a limfocitelor T (RBTL cu FHA) a fost redus semnificativ, iar la bolnavii cu co-infecție TB/HIV s-a observat o suprimare și mai pronunțată a RBTL cu FHA în comparație cu valorile bolnavilor cu tuberculoză pulmonară. Sensibilizarea specifică în RBTL cu tuberculină la bolnavii cu tuberculoză pulmonară a fost puțin mai mare decât la persoanele sănătoase, iar la bolnavii cu co-infecție TB/HIV s-a observat o suprimare de 2 ori și mai pronunțată decât la bolnavii cu TB și persoanele sănătoase.

Reacția de transformare blastică cu PHA și *Eleutherococcus* (*in vitro*) a demonstrat un efect stimulator la bolnavii cu co-infecție TB/HIV, însă indicele de imunomodulare a fost aproximativ 1, ce demonstrează că nu prezintă un efect stimulator. Acest lucru se datorează urmare a faptului că la bolnavii în stare gravă indicele de stimulare era aproape de zero (0), ceea ce indică la necesitatea continuării cercetării acestui fenomen.

Conținutul de IgG și IgM la bolnavii cu tuberculoză pulmonară a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase, la bolnavii cu co-infecție TB/HIV a fost cu mult mai înalte. Conținutul de IgA la bolnavii cu tuberculoză pulmonară și la bolnavii cu co-infecție TB/HIV a fost la fel de semnificativ înalt decât la persoanele sănătoase.

Astfel, la bolnavii cu co-infecție TB/HIV s-a determinat grad înalt de intoxicație endogenă, suprimarea imunității celulare și imunității umorale.

În scop de îmbunătățire a eficacității tratamentului bolnavilor cu co-infecție TB/HIV s-a administrat tratament neinvaziv cu adaptogen (Extract fluid de *Eleuterococ* (substanța activă - extract fluid din rădăcini și rizomi de *Eleutherococcus spiny* (1:1)), la schemele chimioterapice individualizate (tratament antituberculos și antiretroviral (ARV)), conform portocolului clinic național) Preparatul adaptogen s-a administrat cu 30 de minute înainte de mese de 2 ori pe zi, timp de 30 de zile. Doza s-a calculat individual, conform rezultatelor RANG și NR. Eficacitatea tratamentului s-a evaluat prin analiza reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate ale organismului. În acest scop s-a înrolat 38 de bolnavi cu co-infecție TB/HIV care a administrat Extract fluid de *Eleuterococ* suplimentar schemelor chimioterapice, lotul de bază și 57 de bolnavi cu co-infecție TB/HIV, lotul de control, care au administrat numai tratament chimioterapic (tratament antituberculos și antiretroviral (ARV)).

Lotul de bază a inclus 38 de bolnavi cu coinfecție TB/HIV, dintre care 33 (86,5%) bărbați și – 5 (13,5%) femei, cu vârsta cuprinsă între 19-45 ani au fost 29(76,3%), de bolnavi, și 9(23,7)% cu vârsta între 46-60 ani. Lotul de bază a administrat Extract fluid de *Eleuterococ* suplimentar schemelor chimioterapice. Lotul de control a inclus 57 de bolnavi cu co-infecție TB/HIV, dintre care 51(89,4%) bărbați și – 6 (10,6%) femei, cu vârsta cuprinsă între 19-45 ani au fost 52 (91,2%) de bolnavi, și 5 (8,8%) cu vârsta între 46-60 ani. Lotul I a administrat numai tratament chimioterapic (tratament antituberculos și antiretroviral (ARV)).

În lotul de bază, din 38 de bolnavi, reacții de adaptare patologice au fost determinate, până la tratament: reacția “stress” s-a determinat la 19(50,0%) bolnavi, iar “hiperactivare” la 3(7,9%) bolnavi. Reacții de adaptare favorabile: “antrenament” – la 10 (26,32%) bolnavi, activare “calmă” – 3 (7,89%) și activare “înaltă” – 3 (7,89%) bolnavi. După tratament reacții “stress” s-a înregistrat în

18(47,37%) cazuri, “hiperactivare” – la 5 (13,16%), “antrenament” – la 8 (21,05%), activare “calmă” – 3 (7,89%) și activare “înaltă” la 4 (10,53%) pacienți.

În lotul de control reacțiile de adaptare patologică “stress” a fost determinate la 31(54,39%) bolnavi, iar reacția de “hiperactivare” la 8(14%) bolnavi. Reacțiile de adaptare favorabile: “antrenament” și activare “calmă” – la câte 8 (14%) fiecare, iar de activare “înaltă” la 2 (3,51%) pacienți. După o lună tratament la 47 pacienți s-a depistat: reacții “stress” - la 19 (40,4 %), “hiperactivare” – la 10 (21,3%), “antrenament” – la 10 (21,3 %), activare “calmă” – la 5 (10,6 %), iar activare “înaltă” la 3 (6,4%) bolnavi.

În rezultatul cercetării nivelelor de reactivitate ale organismului a fost constatat că până la tratament în lotul de bază și lotul de control au fost joase: “foarte scăzute” și “scăzute” în 88,5% și în 88,4% cazuri respective, fără diferență semnificativă între loturi. Nivele de reactivitate ale organismului “medii” și “înalte” a fost corespunzător 11,5% și 11,6% cazuri. După tratament, nu s-a constatat diferență semnificativă a nivelelor de reactivitate ale organismului între loturi, lotul de control și lotul de bază: 78,8% și 90,6% cazuri, iar cele “medii” și “înalte” au fost 20,5% și 9,4% cazuri.

Astfel, administrarea tratamentului neinvaziv cu adaptogen la schemele chimioterapice (tratament antituberculos și antiretroviral (ARV)) la bolnavii cu co-infecție TB/HIV nu a contribuit la ameliorarea reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate.

5. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Reacțiile de adaptare nespecifice generale și nivelele de reactivitate contribuie la evaluarea gradului de severitate a maladiei, la monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului la bolnavii cu co-infecție TB/HIV și de a interveni oportun cu măsuri de corecție a tratamentului.

6. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Laboratorul dotat cu birouri, necesare pentru efectuarea cercetarilor, echipament IT, acces la rețele digitale (rețea Internet, rețea locală)).

Echipament: electrocardiograf cu canale multiple ECG-1103, unitate radiodiagnostica mobila SONIALVISION G4, DuoDiagnost; Systec GmbH, Analizator biochimic automat, Analizator hematologic automat PCE 210N, Boxe de siguranță biologică Clasa I și II ESCO.Sistem BACTEC MGIT 960 “BECTON DICKINSON Company”, Varipipete, Distilator, Congelator Beko (-20°C), Microscop cu fluorescență, Test-sistema molecular genetică "GenoType®MTBDR plus", Hain Lifescience GmbH, Sistemul BD ProbeTec™ “BECTON DICKINSON Company Congelator de laborator -86°C, Binder GmbH, Autoclave SYSTEC MLV 5075.

7. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului

1. Colaborare cu instituțiile de profil și AMP din Republica Moldova.
2. IP USMF ”Nicolae Testemițanu”
3. Activități în cadrul Programelor naționale de răspuns la tuberculoză și prevenire și control al HIV/SIDA/ITS.
4. Universitatea de Medicină din Bucovina, Ucraina

8. Dificultățile în realizarea proiectului

9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (Anexa nr.2)

10. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate) (comunicări)

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Djugostran V., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător.*

Titlul manifestării: Reabilitarea Endoecologică și Limfologia Interdisciplinară în maladii pulmonare”

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: Academia de Reabilitare Endoecologică și Limfologie interdisciplinară. Federația Rusă (Moscova), 2021.

Titlul raportului: “Limfologia curativă în pneumologie”

➤ Manifestări științifice naționale cu participare internațională (comunicări)

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: Velixar E.

Titlul manifestării: „Actualități în patologia oftalmologică”.

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: Asociația oftalmologilor din R. Moldova. R. Moldova. Conferință științifico-practică, 6-7 mai 2022.

Titlul raportului: Actualități în tuberculoza oculară.

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: Velixar E.

Titlul manifestării: „Afecțiuni oculare: abord multidisciplinar, tehnologii moderne de diagnostic și tratament, tendințe”.

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: Asociația oftalmologilor din R. Moldova. R. Moldova. Conferință științifico-practică, 22-23 septembrie 2023.

Titlul raportului: Aspecte ale drenului limfatic ocular.

➤ Manifestări științifice naționale (comunicări)

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: Martîniuc C., *dr. hab. în șt. med., conf. cercetător.*

Titlul manifestării: „Actualități în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare”. R. Moldova. Conferință științifico-practică, 12 aprilie, 2020.

Titlul raportului: Eficacitatea Nebivololului la pacienții cu afecțiunile pulmonare și patologie mixta cardio-pulmonară.

11. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).

12. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media:

➤ Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

➤ Articole de popularizare a științei

Velixar E. Cum diagnosticăm tuberculoza oculară? (2022). Tainele sănătății

13. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului

14. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

1. ANTIPA V., DJUGOSTRAN V., MARTÂNIUC C., PROCOPÎȘIN L., VELIXAR E. Metodă de determinare a reacțiilor de adaptare nespecifică generală și a nivelului de reactivitate ale organismului la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu virusul imunodeficienței umane. Act de imlementare. 09.11.2023.

15. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei

Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor

➤ **Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific al manifestărilor științifice naționale**

1. Conferință științifică cu participare internațională cu genericul "Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice", consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc, 27 aprilie 2021. Martîniuc C.
2. Conferință științifico-practică consacrată Zilei Mondiale de combatere a tuberculozei cu genericul „*DA! Putem învinge tuberculoza*”, 24 martie 2023. Djugostran V.
3. Conferință științifico-practică consacrată Zilei Mondiale a Astmului Bronșic cu genericul „*Îngrijirea astmului bronșic pentru toți*” 28 Aprilie 2023. Procopișin L.
4. Conferință științifico-practică consacrată aniversării a 80 de ani de la nașterea ilustrului savant Dmitri Sain, dr. hab. în șt. med., prof. Cercetător cu genericul "Actualități în profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei", 02 noiembrie 2023. Djugostran V., Procopișin L., Martîniuc C., Antipa V.
5. Conferință științifico-practică consacrată Zilei Mondiale de luptă împotriva Bronhopneumopatiei obstructive cronice cu genericul "Respirația este viață – Acționați mai devreme", 17 noiembrie 2023. Martîniuc C.

➤ **Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific al manifestărilor științifice internaționale**

Djugostran V., dr. hab. în șt. med., prof. Cercetător – copreședinte, Conferința științifică "Reabilitarea Endoecologică și Limfologia Interdisciplinară în maladii pulmonare". Organizatori: Academia de Reabilitare Endoecologică și Limfologie interdisciplinară. Federația Rusă (Moscova). 2021.

➤ **Membru/președinte al Seminarului științific de profil:**

1. Profilul: 321. Medicină generală

Specialitățile: 321.01. *Boli interne (Pulmonologie)*; 321.07. *Ftiziopneumologie*; 321.25. *Alergologie*

Membr: Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Djugostran Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător
Martîniuc Constantin, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

2. Profilul: 321. Medicină generală

Specialitățile: 321.07. Ftiziopneumologie; 321.25. Alergologie

Membri:

Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Djugostran Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Martîniuc Constantin, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

3. Profilurile: 313. Imunologie, microbiologie, virusologie; 321. Medicină generală

Specialitățile: 313.01. Imunologie; 321.01. Boli interne (Nefrologie), 321.04. Reumatologie

Membru: Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

4. Profilul: 313. Imunologie, microbiologie, virusologie

Specialitățile: 313.01. Imunologie; 313.02. Microbiologie, virusologie medicală

Membru: Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Cursuri de formare profesională continuă (Disciplina de Pneumologie și Alergologie, Departamentul Medicină Internă, Catedra Oftalmologie):

Curs de lecții pentru medici ftiziopneumologi. *Velixar El.*: „Reacțiile adverse oculare ale Etb., „Reacțiile adverse oculare ale LZ. „ „Determinarea AV pacienților MDR cu scheme prescurtate de tratament”. „Determinarea simțului chromatic cu planșete Ishihara la pacienții MDR cu scheme prescurtate de tratament”, septembrie 2020.

Cursuri de perfecționare oftalmologi. *Velixar El.* „Situția epidemiologică a TB respiratorii în anii pandemiei COVID19”, Situația epidemiologică a TB oculare și etapele de diagnosticare în condițiile pandemiei COVID19”, iunie 2022.

Comisia de susținere publică a tezei de doctor habilitat.

Teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema: Optimizarea diagnosticului și eficientizarea tratamentului tuberculozei. Teza de doctor habilitat în științe medicale. 321.07 – Ftiziopneumologie. 6 noiembrie 2023, Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu”. Postdoctorand: Dumitru Chesov.

Membri Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat.

Valeriu Djugostran, dr hab. în șt.medi., prof. cercet

16. Recomandări, propuneri.

1. Pentru evaluarea gradului de severitate a bolii și monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului la bolnavii cu co-infecție TB/HIV se recomandă determinarea reacțiilor de adaptare nespecifice generale, nivelele de reactivitate ale organismului și a statutului imun.
2. Se recomandă examinare complexă a bolnavilor cu co-infecție TB/HIV în vederea evidențierii patologiilor concomitente și monitorizare pe durata tratamentului.

17. Concluzii

1. În structura reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate ale organismului la bolnavii cu co-infecție TB/HIV a predominat reacțiile de adaptare patologice ("stres" și "hiperactivare"). Nivele de reactivitate nefavorabile ("foarte scăzut" și "scăzut") s-au remarcat în cazurile cu tuberculoză pulmonară fără infecție HIV și co-infecție TB/HIV.
2. Evaluarea particularităților sistemului cardiovascular denotă tendințe spre prelungirea intervalului QT fără manifestări clinice la bolnavii cu co-infecție TB/HIV.
3. În co-infecția TB/HIV se relevă fund ocular cu diferit grad de deficiență microcirculatorie și limfocirculatorie și diferit grad de miopizare a ochiului.
4. La pacienții cu co-infecție TB/HIV s-a determinat grad înalt de intoxicație endogenă, suprimarea imunității celulare și imunității umorale.
5. Administrarea tratamentului neinvaziv cu adaptogen la schemele chimioterapice (tratament antituberculos și antiretroviral (ARV)) bolnavilor cu co-infecție TB/HIV nu a contribuit la ameliorarea reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate. Gradul înalt de intoxicație endogenă, suprimarea imunității celulare și imunității umorale, care s-a remarcat la bolnavii cu coinfecție TB/HIV, explică rezultatul obținut.

Conducătorul de proiect _____/ Valeriu DJUGOSTRAN

Data: _____

LS

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023
Proiectul din cadrul Programului de Stat (2020-2023) ”Reacțiile de adaptare nespecifice
generale ale organismului la bolnavii cu coinfecție TB/HIV”,
cifrul proiectului: 20.80009.8007.31**

În rezultatul studierii reacțiilor de adaptare nespecifice generale și nivelele de reactivitate ale organismului s-a determinat, că la bolnavii cu co-infecție TB/HV a predominat cele mai nefavorabile reacții de adaptare, reacțiile patologice ”stres” și ”hiperactivare”. Nivele de reactivitate nefavorabile (”foarte scăzut” și ”scăzut”) s-au remarcat în cazurile cu tuberculoză pulmonară fără infecție HIV și co-infecție TB/HIV. Evaluarea particularităților sistemului cardiovascular a remarcat tendințe spre prelungirea intervalului QT fără manifestări clinice la bolnavii cu co-infecție TB/HIV. În cazurile de tuberculoză asociată cu infecția HIV s-a determinat predominarea semnelor de intoxicație generală cu dereglarea reacțiilor de adaptare vizibile la fundul ochiului, exprimate prin deficiențe microcirculatorii, decolorarea și edemarea papilei nervului optic și a retinei adiacente, disfuncția tonusului vascular predominant de tip hipotonic, care reflectă scăderea nivelului de adaptare. Administrarea tratamentului neinvaziv cu adaptogen la schemele chimioterapice (tratament antituberculos și antiretroviral (ARV)) bolnavilor cu coinfecție TB/HIV nu a contribuit la ameliorarea reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate. Gradul înalt de intoxicație endogenă, suprimarea imunității celulare și imunității umorale, care s-a remarcat la bolnavii cu coinfecție TB/HIV, explică rezultatul obținut. Pentru evaluarea gradului de severitate a bolii și monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului la bolnavii cu co-infecție TB/HIV se recomandă determinarea reacțiilor de adaptare nespecifice generale, nivelele de reactivitate ale organismului și a statutului imun. Se recomandă examinare complexă a bolnavilor cu co-infecție TB/HIV în vederea evidențierii patologieilor concomitente și monitorizare pe durata tratamentului.

Reacțiile de adaptare nespecifice generale și nivelele de reactivitate ale organismului contribuie la evaluarea gradului de severitate a maladiei, la monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului la bolnavii cu co-infecție TB/HIV și de a interveni oportun cu măsuri de corecție a tratamentului.

Summary of the activity and results obtained in the project period 2020-2023
The project within the State Program (2020-2023)
"General non-specific adaptation reactions of the body in patients with TB / HIV coinfection"
project figure:20.80009.8007.31

As a result of studying the general non-specific adaptation reactions and the body's reactivity levels, it was determined that in patients with TB/HIV co-infection, the most unfavorable adaptation reactions prevailed, the pathological "stress" and "hyperactivation" reactions. Unfavorable levels of reactivity ("very low" and "low") were noted in cases of pulmonary tuberculosis without HIV infection and TB/HIV co-infection. The evaluation of the peculiarities of the cardiovascular system noted tendencies towards prolongation of the QT interval without clinical manifestations in patients with TB/HIV co-infection. In cases of tuberculosis associated with HIV infection, the predominance of signs of general intoxication was determined with the dysregulation of visible adaptation reactions at the fundus of the eye, expressed by microcirculatory deficiencies, discoloration and edema of the papilla of the optic nerve and the adjacent retina, dysfunction of the predominant hypotonic vascular tone, which reflects the decrease in the level of adaptation. The administration of non-invasive adaptogen treatment to chemotherapy regimens (antituberculosis and antiretroviral (ARV) treatment) in patients with TB/HIV co-infection did not contribute to the improvement of general non-specific adaptation reactions and reactivity levels. The high degree of endogenous intoxication, the suppression of cellular immunity and humoral immunity, which was noted in patients with TB/HIV co-infection, explains the obtained result. To assess the degree of severity of the disease and monitor the dynamics of the evolution of treatment in patients with TB/HIV co-infection, it is recommended to determine the general non-specific adaptation reactions, the reactivity levels of the body and the immune status. Complex examination of patients with TB/HIV co-infection is recommended in order to highlight concomitant pathologies and monitoring during treatment.

The general non-specific adaptation reactions and the reactivity levels of the body contribute to the assessment of the degree of severity of the disease, to monitoring the dynamics of the evolution of the treatment in patients with TB/HIV co-infection and to timely intervene with treatment correction measures.

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate pentru anii 2020-2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat**

**”Reacțiile de adaptare nespecifice generale ale organismului la bolnavii cu coinfecție
TB/HIV”,**

cifrul proiectului: 20.80009.8007.31

Articole în reviste științifice

- în reviste din Registrul National al revistelor de profil

- categoria B

1. ANTIPA V., DJUGOSTRAN V., CEAPA-CĂTANĂ L. Caracteristica clinico-paraclinică a tuberculozei pulmonare asociată cu virusul imunodeficienței umane. Revista științifico-practică Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021, nr. 1(69), 130-134. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/69/69>.
2. MARTÎNIUC C., PISARENCO S., SIMIONICĂ IU. Sindromul de intervalul QT lung: aspecte clinice și de diagnostic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2021, 1(69), p. 140-146. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/69/69>
3. DJUGOSTRAN, Valeriu, ANTIPA, Vasile, GARAEVA, Svetlana, POSTOLATI, Galina, CEAPA-CATANA, Lucia. Caracteristica spectrului acizilor aminici liberi din sânge în tuberculoza pulmonară drogrezistentă și posibilitățile corecției dereglărilor acestuia. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2022, nr. 3(74), pp. 198-199. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.39>.
4. MARTÎNIUC, Constantin, PISARENCO, Serghei, SIMIONICA, Iurie. Ineficacitatea Sildenafilului în tratamentul hipertensiunii pulmonare idiopatice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2021, nr. 3(71), pp. 254-257. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.49>
5. MARTÎNIUC C., PISARENCO S., SIMIONICĂ I., DAVID A. Valsartan vs. Prestarium in controlul hipertensiunii pulmonare și funcției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2022, 3(74), pp. 179-183. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/article/view/3507>
6. ANTIPA, V., DJUGOSTRAN, V., CALENDĂ, O. Reacțiile de adaptare nespecifică generală și a nivelelor de reactivitate ale organismului la bolnavii de tuberculoză pulmonară și asociată cu virusul imunodeficienței umane la etapele medicației. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* Chișinău, 2023, 3(77):91-93. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/j_nr_file/Buletin_Stiințe_Medicale_nr.3-2023.pdf

Teze ale conferințelor științifice

- în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. ДЖУГОСТРАН В.Я., АНТИПА В. А. Некоторые аспекты синдрома эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких В сб.: Конф. фтиз-в. М. 2020. <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih/viewer>
2. ДЖУГОСТРАН В.Я., АНТИПА В.А., ГАРАЕВА, С.Г.РЕДКОЗУБОВА, ПОСТОЛАТИЙ Г.

- Особенности спектра свободных аминокислот крови у впервые выявленных больных туберкулезом легких и их коррекция. В сб.: Конференция фтизиатров Львовской области. 2020.
3. АНТИПА В. Нарушения белкового обмена у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких и их коррекция. В сб. фтизиатров Тверской области. 13.03.2020.
 4. МАРТЫНЮК К Интервал QT у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и вич-инфекцией. XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2022. 180 с. С. 104-105. ISBN 978-5-901450-21-5. https://spulmo.ru/upload/congress_32/works.pdf
 5. АНТИПА В.А., ДЖУГОСТРАН В.Я. Динамика эндогенной интоксикации организма у больных тяжелыми легочно-плевральными патологиями. Конференция. Львов. 2022.
 6. АНТИПА В.А., ДЖУГОСТРАН В.Я, НЕПОЛЮК Л. Анализ показателей интоксикации общих неспецифических адаптационных реакций и уровней реактивности организма в крови больных туберкулезным плевритом, на этапах лечения. 11-я Конференция МГНПЦБТ, сентябрь, 2023.

Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

Certificate de inovator

1. ANTIPA V., DJUGOSTRAN V., MARTÂNIUC C., PROCOPÎȘIN L., VELIXAR E. Metodă de determinare a reacțiilor de adaptare nespecifică generală și a nivelului de reactivitate ale organismului la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu virusul imunodeficienței umane. Certificat de inovator nr. 63 din 09.11.2023.

Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.31

| Anul | Finanțarea planificată (mii lei) | Finanțarea Executată (mii lei) | Cofinanțare (mii lei) |
|--------------|---|---|----------------------------------|
| 2020 | 341,5 | 341,5 | 79,46 |
| 2021 | 341,5 | 341,5 | 49,02 |
| 2022 | 341,5 | 341,5 | 41,62 |
| 2023 | 341,5 | 341,5 | 14,30 |
| Total | 1366,0 | 1366,0 | 184,4 |

Conducătorul de proiect _____ / Valeriu DJUGOSTRAN

Data: _____

LS

Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.31

| Echipea proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023 | | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|--|---------------------------|----------------------------|
| Nr | Nume, prenume (conform contractului de finanțare) | Anul nașterii | Titlul științific | Norma de muncă conform contractului | Data angajării | Data eliberării |
| 1. | Djugostran Valeriu | 1947 | Dr .hab. în st. med., prof. cercetător | 0,75 | 03.01.2020 | |
| 2. | Martiniuc Constantin | 1961 | Dr .hab. în st. med., conf. cercetător | 0,25 | 03.01.2020 | |
| 3. | Antipa Vasile | 1949 | Dr. în șt. med., conf. cercetător | 0,75 | 03.01.2020 | |
| 4. | Procopișin Larisa | 1958 | Dr. în st. med., conf. cercetător | 0,25 | 03.01.2020 | |
| 5. | Scaletchi Valentina | 1970 | Dr. în șt. med. | 0,25 | 03.01.2020 | 30.03.2022 |
| 6. | Chiroșca Valentina | 1937 | Dr. în șt. med., conf. cercetător | 0,25 | 03.01.2020 | |
| 7. | Velixar Elvira | 1966 | | 0,25 | 03.01.2020 | |
| 8. | Marușceac Irina | 1980 | | 0,25 | 01.04.2022 | 31.12.2022 |

| | |
|--|-------|
| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului | 12,5% |
|--|-------|

Conducătorul de proiect _____/ Valeriu DJUGOSTRAN

Data: _____

LS

**Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat
pentru perioada 2020 – 2023, cifra 20.80009.8007.31**

| Indicator 1 | Rezultat | | | | Indicator 2 | Rezultat | | | | Indicator 3 | Rezultat | | | |
|---|----------|------|------|------|---|----------|------|------|------|---|----------|------|------|------|
| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
| Nr. de cereri de brevete înregistrate în cadrul proiectului de cercetare finanțat | | | | | Nr. de brevete obținute în cadrul proiectului de cercetare finanțat | | | | | Procentul lucrărilor științifice aplicate în practică, din totalul lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare finanțat | | | | |
| Total | | | | | | | | | | | | | | 7,6 |

Conducătorul de proiect _____ / Valeriu DJUGOSTRAN

Data: _____

LS

